زولدرونیک اسید سبحان انکولوژی

محلول غلیظ برای تهیه محلول جهت انفوزیون

۴ میلی‌گرم در ۵ میلی‌لیتر

قبل از مصرف دارو، اطلاعات مندرج در این بروشور را به دقت مطالعه نمایید.
- بروشور را نگه دارید، ممکن است مجدداً نیاز به مطالعه آن داشته باشید.
- اگر سوالات بیشتری در این زمینه دارید، از پزشک یا داروساز خود بپرسید.
- این دارو فقط برای مشکل فعلی شما تجویز شده است، مصرف آن را به دیگران توصیه نکنید؛ ممکن است برای آنها مضر باشد حتی اگر علایمی مشابه بیماری شما داشته باشند.

مطالب مندرج در این بروشور:

۱- زولدرونیک اسید چیست و برای چه استفاده می‌شود؟

زولدرونیک اسید متعلق به گروهی از داروها به نام بیس فسفونات ها می باشد. زولدرونیک اسید با اتصال به استخوان و کاهش سرعت تغییر آن، اثر خود را اعمال می کند. زولدرونیک اسید برای موارد زیر استفاده می‌شود:
- پیشگیری از حوادث اسکلتی در بدخیمی های پیشرفته استخوان
- هایپرکلسمی ناشی از تومور
- بیماری پاژه استخوان
- پوکی استخوان (از جمله پوکی استخوان ناشی از کورتیکواستروئید) در مردان و زنان یائسه

۲- اطلاعات/ اقدامات ضروری پیش از مصرف زولدرونیک اسید

تمام دستورالعمل هایی که پزشک به شما داده است را به دقت دنبال کنید. پزشک قبل از شروع درمان با زولدرونیک اسید آزمایش خون را انجام می دهد و پاسخ شما به درمان را در فواصل منظم بررسی می کند.

از مصرف زولدرونیک اسید خودداری کنید:
- اگر در دوران شیردهی هستید.
- اگر به زولدرونیک اسید، بیس فسفونات دیگر یا هر یک از ترکیبات دیگر این دارو حساسیت دارید (ذکر شده در بخش ۶).

هشدارها و اقدامات احتیاطی

قبل از تجویز زولدرونیک اسید با پزشک خود صحبت کنید:
- اگر مشکل کلیوی دارید یا داشته‌اید.
- اگر درد، تورم یا بی حسی فک، احساس سنگینی در فک یا لق شدن دندان دارید یا داشته‌اید. ممکن است پزشک قبل از شروع درمان با زولدرونیک اسید، معاینه دندانپزشکی را توصیه کند.
- اگر تحت درمان دندانپزشکی هستید یا قرار است تحت عمل جراحی دندان قرار بگیرید، به دندانپزشک خود بگویید که تحت درمان با زولدرونیک اسید هستید و پزشک خود را در مورد درمان دندانپزشکی خود مطلع کنید.

در حین درمان با زولدرونیک اسید، باید بهداشت دهان و دندان (از جمله مسواک زدن منظم) را رعایت کنید و معاینات معمول دندانپزشکی را دریافت کنید.

در صورت بروز هرگونه مشکل در دهان یا دندان‌ها، مانند لق شدن دندان، درد یا تورم، یا عدم بهبود زخم‌ها یا ترشحات، فوراً با پزشک و دندانپزشک خود تماس بگیرید، زیرا این موارد می‌تواند نشانه‌ای از بیماری به نام استئونکروز فک باشد. در بیمارانی که تحت شیمی درمانی و/یا رادیوتراپی هستند، استروئید مصرف می‌کنند، تحت عمل جراحی دندان قرار می‌گیرند، مراقبت‌های معمول دندان‌پزشکی دریافت نمی‌کنند، بیماری‌های لثه دارند، سیگاری هستند یا قبلاً با بیس فسفونات (برای درمان یا جلوگیری از اختلالات استخوانی استفاده می‌شود) درمان شدند، ممکن است خطر ابتلا به استئونکروز فک افزایش یابد.

کاهش سطح کلسیم در خون (هایپوکلسمی)، که گاهی منجر به گرفتگی عضلات، خشکی پوست، احساس سوزش می‌شود، در بیماران تحت درمان با زولدرونیک اسید گزارش شده است. ضربان قلب نامنظم (آریتمی قلبی)، تشنج، اسپاسم و پرش (تتانی) به صورت هایپوکلسمی ثانویه یا شدید گزارش شده است. در برخی موارد، هایپوکلسمی ممکن است تهدید کننده زندگی باشد. اگر هر یک از این موارد در مورد شما صدق می کند، فوراً به پزشک خود اطلاع دهید. اگر از قبل هایپوکلسمی داشتید، باید قبل از شروع اولین دوز زولدرونیک اسید، آن را اصلاح کنید. به شما مکمل های کلسیم و ویتامین D کافی داده می‌شود.

زولدرونیک اسید در بیماران با شکستگی های آتیپیک فمور و بیماری قلبی احتیاط مصرف دارد. همچنین در بیمارانی که همزمان در حال مصرف داروهایی هستند که بر عملکرد کلیه تأثیر می گذارد ، باید با احتیاط مصرف شود.

الزامات پایش
- قبل از شروع درمان، اختلالات متابولیسم کلسیم (مانند کمبود ویتامین D، هایپوکلسمی) را اصلاح کنید. الکترولیت های سرم، کلسیم، فسفات و منیزیم را کنترل کنید.
- عملکرد کلیه را در بیماران در معرض خطر، مانند بیمارانی که از قبل نارسایی کلیوی داشته‌اند، سن بالایی دارند، بیمارانی که همزمان داروهای نفروتوکسیک یا دیورتیک مصرف می کنند، یا بیمارانی که کم آب هستند، کنترل کنید.

اختلال کلیوی

اگر کراتینین سرم بالاتر از ۴۰۰ میکرومول در لیتر باشد، از مصرف دارو در هایپرکلسمی ناشی از تومور خودداری کنید. اگر eGFR کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه در ۱/۷۳ مترمربع باشد (یا اگر کراتینین سرم بیش از ۲۶۵ میکرومول در لیتر باشد) از مصرف دارو در بدخیمی‌های پیشرفته استخوانی خودداری کنید. در صورتی که eGFR کمتر از ۳۵ میلی‌لیتر در دقیقه در ۱/۷۳ متر مربع باشد، از مصرف دارو در بیماری پاژه، درمان پوکی استخوان پس از یائسگی و پوکی استخوان در مردان خودداری کنید.

- تنظیم دوز: در بدخیمی های پیشرفته که استخوان را درگیر می کند، اگر eGFR بین ۶۰-۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه در ۱/۷۳ متر مربع باشد، دوز را به ۳/۵ میلی‌گرم هر ۳-۴ هفته کاهش دهید. اگر eGFR بین ۵۰-۴۰ میلی‌لیتر در دقیقه در ۱/۷۳ متر مربع باشد، دوز را به ۳/۳ میلی‌گرم هر ۳ تا ۴ هفته کاهش دهید. اگر eGFR بین ۴۰-۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه در ۱/۷۳ متر مربع دوز را به ۳ میلی‌گرم هر ۳-۴ هفته کاهش دهید. اگر عملکرد کلیه در بیماران مبتلا به متاستازهای استخوانی بدتر شد، از مصرف دوز خودداری کنید تا زمانی که کراتینین سرم به ۱۰ درصد از مقدار اولیه بازگردد.

در صورت استفاده از محلول غلیظ ۴ میلی‌گرم در ۵ میلی‌لیتر برای تهیه محلول جهت انفوزیون یا تهیه دوز کاهش یافته ۴ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول برای انفوزیون برای بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، دوز مورد نیاز را بر اساس اطلاعات مندرج در این بروشور رقیق کنید.

کودکان و نوجوانان

مصرف زولدرونیک اسید در کودکان و نوجوانان زیر ۱۸ سال توصیه نمی‌شود.

بیماران ۶۵ سال و بالاتر

زولدرونیک اسید را می توان به افراد بالای ۶۵ سال داد. هیچ شواهدی وجود ندارد که نشان دهد اقدامات احتیاطی اضافی برای این افراد مورد نیاز است.

سایر داروها و زولدرونیک اسید

اگر داروی دیگری مصرف می کنید، اخیراً مصرف کرده‌اید یا ممکن است مصرف کنید، به پزشک خود اطلاع دهید. به خصوص مهم است که در صورت مصرف موارد زیر به پزشک خود اطلاع دهید:
- آمینوگلیکوزیدها (داروهایی که برای درمان عفونت های شدید استفاده می شوند)، کلسی تونین (دارویی که برای درمان پوکی استخوان و هایپرکلسمی بعد از یائسگی استفاده می‌شود)، دیورتیک های لوپ (نوعی دارو برای درمان فشار خون بالا یا ادم) یا سایر داروهای کاهش دهنده کلسیم، زیرا ترکیب این داروها با بیس فسفونات ها ممکن است باعث کاهش بیش از حد کلسیم در خون شود.
- تالیدومایید (دارویی که برای درمان نوع خاصی از سرطان خون که استخوان را درگیر می کند، استفاده می‌شود) یا هر دارویی که ممکن است به کلیه ها آسیب برساند.
- آکلاستا (دارویی که حاوی زولدرونیک اسید می باشد و برای درمان پوکی استخوان و سایر بیماری های غیر سرطانی استخوان استفاده می‌شود) یا هر بیس فسفونات دیگر، زیرا اثرات ترکیبی این داروها همراه با زولدرونیک اسید ناشناخته است.
- داروهای ضد رگ زایی (که برای درمان سرطان استفاده می شوند)، زیرا ترکیب آنها با زولدرونیک اسید با افزایش خطر ابتلا به استئونکروز فک (ONJ) مرتبط است.

بارداری و شیردهی

اگر باردار هستید، نباید زولدرونیک اسید مصرف کنید.

اگر باردار هستید یا فکر می کنید ممکن است باردار شوید، به پزشک خود اطلاع دهید.

در صورت شیردهی نباید زولدرونیک اسید برای شما تجویز شود. قبل از مصرف هر دارویی در دوران بارداری یا شیردهی از پزشک خود مشورت بگیرید.

رانندگی و استفاده از ماشین آلات

موارد بسیار نادری از احساس گیجی و خواب آلودگی با استفاده از زولدرونیک اسید وجود داشته است. بنابراین هنگام رانندگی، استفاده از ماشین آلات یا انجام کارهای دیگری که نیاز به توجه کامل دارند، باید مراقب باشید.

۳- زولدرونیک اسید چگونه مصرف می‌شود؟

زولدرونیک اسید فقط باید توسط متخصصان مراقبت های بهداشتی که در مورد تجویز بیس فسفونات ها به صورت داخل وریدی، آموزش دیده اند، تزریق شود. دوز معمولی که تجویز می‌شود ۴ میلی‌گرم است.

اگر برای پیشگیری از عوارض استخوانی ناشی از متاستازهای استخوانی تحت درمان هستید، انفوزیون زولدرونیک اسید هر سه تا چهار هفته یک برای شما تجویز می‌شود.

اگر برای کاهش مقدار کلسیم خون تحت درمان هستید، به طور معمول فقط یک انفوزیون زولدرونیک اسید تجویز می‌شود.

برای هایپرکلسمی بدخیم، یک دوز ۴ میلی‌گرم، رقیق شده با ۱۰۰ میلی‌لیتر سدیم کلراید ۰/۹ درصد یا گلوکز ۵ درصد استفاده می‌شود. درمان ممکن است در صورت لزوم پس از حداقل ۷ روز، با دوز ۴ میلی‌گرم تکرار شود. هر دوز تجویز شده نباید از ۴ میلی‌گرم تجاوز کند، زیرا خطر عوارض جانبی کلیوی از جمله نارسایی کلیوی افزایش می‌یابد.

زولدرونیک اسید برای پیشگیری از حوادث اسکلتی در بیماران مبتلا به بدخیمی های استخوانی پیشرفته با دوز ۴ میلی‌گرم، رقیق شده به صورت فوق، هر ۳ تا ۴ هفته تجویز می‌شود.

برای درمان بیماری پاژه استخوان، زولدرونیک اسید به صورت یک انفوزیون داخل وریدی ۵ میلی‌گرم تجویز می‌شود. بیمارانی که بیماری آن ها عود کرده باشد، می‌توانند مجدداً با زولدرونیک اسید درمان شوند. یک انفوزیون داخل وریدی اضافی ۵ میلی‌گرم ممکن است پس از فاصله حداقل ۱ سال از دوز اولیه داده شود.

برای درمان پوکی استخوان پس از یائسگی، پوکی استخوان در مردان و پوکی استخوان ناشی از گلوکوکورتیکوئید، دوز توصیه شده یک انفوزیون وریدی ۵ میلی‌گرم زولدرونیک اسید یک بار در سال است. در بیمارانی که اخیراً دچار شکستگی لگن با ترومای خفیف شده‌اند، توصیه می‌شود که زولدرونیک اسید ۲ هفته یا بیشتر پس از ترمیم شکستگی لگن شروع شود.

نحوه تجویز زولدرونیک اسید

پزشک به شما توصیه می کند که قبل از هر درمان آب کافی بنوشید تا از کم آبی بدن جلوگیری شود.

اگر مشکل کلیوی دارید، پزشک بسته به شدت مشکل کلیوی، دوز کمتری برای شما تجویز می کند.

زولدرونیک اسید به صورت انفوزیون داخل وریدی تجویز می‌شود که باید **طی حداقل ۱۵ دقیقه انفوزیون شود** و باید به صورت یک محلول داخل وریدی در یک خط انفوزیون جداگانه تجویز شود.

برای بیمارانی که سطح کلسیم خون آن ها خیلی بالا نیست، **مکمل های کلسیم و ویتامین D برای مصرف روزانه تجویز می‌شود.**

اگر زولدرونیک اسید بیش از حد لازم مصرف شود

اگر دوزهای بالاتر از مقدار توصیه شده دریافت کرده‌اید، باید به دقت تحت نظر پزشک باشید. زیرا ممکن است ناهنجاری های الکترولیت سرم (مانند سطوح غیر طبیعی کلسیم، فسفر و منیزیم) و/یا تغییراتی در عملکرد کلیه، از جمله نارسایی شدید کلیه، ایجاد شود. اگر سطح کلسیم خیلی پایین بیاید، ممکن است لازم باشد مکمل کلسیم را از طریق انفوزیون دریافت کنید.

۴- عوارض جانبی احتمالی

شایع یا بسیار شایع

کاهش اشتها، لرز، گرگرفتگی، ریزش مو، نارسایی شدید کلیوی، هایپوکلسمی

غیر شایع

شوک آنافیلاکتیک، اضطراب، آریتمی، درد قفسه سینه، کلاپس گردش خون، سرفه، خواب آلودگی، خشکی دهان، تنگی نفس، وجود خون در ادرار (هماچوری)، تعریق بیش از حد، فشار خون بالا، افت فشار خون، لکوپنی، اسپاسم عضلانی، پروتئینوری، اختلالات تنفسی، حس غیرطبیعی، اختلال در خواب، التهاب دهانی (استوماتیت)، سنکوپ، ترومبوسایتوپنی، لرزش، تاری دید، افزایش وزن، ضربان قلب نامنظم (فیبریلاسیون دهلیزی)، استئونکروز (درد در دهان، دندان ها و/یا فک، تورم یا عدم درمان زخم های داخل دهان یا فک، ترشح، بی حسی یا احساس سنگینی در فک، یا لق شدن دندان)

نادر یا بسیار نادر

گیجی، سندروم فانکونی اکتسابی، پان سیتوپنی، درد و ترشح گوش و یا عفونت گوش، تشنج، بی حسی، تتانی (انقباض ماهیچه ای ناشی از هایپوکلسمی)

نامشخص

واکنش فاز حاد

عوارض جانبی، اطلاعات بیشتر: اختلال کلیه و نارسایی کلیوی گزارش شده است. اطمینان حاصل کنید که بیمار قبل از هر دوز هیدراته شده است و عملکرد کلیه را ارزیابی کنید.

در صورت بروز هر یک از عوارض جانبی زیر، در اسرع وقت به پزشک خود اطلاع دهید:

بسیار شایع:
- سطح پایین فسفات در خون.

شایع:
- سردرد و سندروم شبه آنفولانزا شامل تب، خستگی، ضعف، خواب آلودگی، لرز و درد استخوان، مفاصل و/یا درد عضلانی. در بیشتر موارد نیاز به درمان خاصی نیست و علائم پس از مدت کوتاهی (چند ساعت یا چند روز) از بین می روند.
- واکنش های گوارشی مانند تهوع و استفراغ و همچنین از دست دادن اشتها.
- التهاب ملتحمه.
- سطح پایین گلبول های قرمز خون (کم خونی).

غیر شایع:
- واکنش های ازدیاد حساسیت.
- فشار خون پایین.
- درد قفسه سینه.
- واکنش های پوستی (قرمزی و تورم) در محل تزریق، بثورات پوستی، خارش.
- فشار خون بالا، تنگی نفس، گیجی، اضطراب، اختلال خواب، اختلال چشایی، لرزش، گزگز یا بی حسی دست یا پا، اسهال، یبوست، درد شکم، خشکی دهان.
- تعداد کم گلبول های سفید و پلاکت های خون.
- سطح پایین منیزیم و پتاسیم در خون.
- افزایش وزن.
- افزایش تعریق.
- خواب آلودگی.
- تاری دید، اشک ریزش، حساسیت چشم به نور.
- سردی ناگهانی همراه با غش، لنگی یا افتادگی.
- مشکل در تنفس همراه با خس خس سینه یا سرفه.
- کهیر.

نادر:
- کندی ضربان قلب.
- گیجی.
- شکستگی غیرمعمول استخوان ران به خصوص در بیمارانی که تحت درمان طولانی مدت پوکی استخوان هستند، به ندرت ممکن است رخ دهد. در صورت احساس درد، ضعف یا ناراحتی در ران، لگن یا کشاله ران با پزشک خود تماس بگیرید زیرا ممکن است نشانه اولیه شکستگی احتمالی استخوان ران باشد.
- بیماری بینابینی ریه (التهاب بافت اطراف کیسه های هوایی ریه).
- علائم شبه آنفولانزا از جمله آرتریت و تورم مفاصل.
- قرمزی دردناک و/یا تورم چشم.

بسیار نادر:
- غش به دلیل فشار خون پایین.
- درد شدید استخوان، مفاصل و/یا عضلانی که گاهی اوقات ناتوان کننده است.

۵- شرایط نگهداری زولدرونیک اسید

- دور از دید و دسترس کودکان نگهداری شود.
- در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی گراد و دور از نور نگهداری شود.
- از مصرف دارو پس از تاریخ انقضای درج شده روی جعبه خودداری نمایید.
- محلول انفوزیون زولدرونیک اسید رقیق شده باید بلافاصله استفاده شود تا از آلودگی میکروبی جلوگیری شود.

۶- محتویات بسته و سایر اطلاعات

زولدرونیک اسید محتوی چیست؟
- ماده فعال دارویی، زولدرونیک اسید است.

یک ویال حاوی ۴ میلی‌گرم زولدرونیک اسید، معادل ۴/۲۶۴ میلی‌گرم زولدرونیک اسید مونوهیدرات است.
- مواد دیگر شامل مانیتول و سدیم سیترات هستند.

اطلاعات زیر برای اعضای کادر درمان ذکر شده است:

نحوه تهیه و تجویز زولدرونیک اسید

برای تهیه محلول انفوزیون حاوی ۴ میلی گرم زولدرونیک اسید، محلول غلیظ زولدرونیک اسید (۵/۰ میلی لیتر) را با ۱۰۰ میلی لیتر محلول انفوزیون بدون کلسیم یا محلول انفوزیون بدون کاتیون دو ظرفیتی رقیق کنید. برای جلوگیری از ناسازگاری‌های احتمالی، محلول تزریقی مورد استفاده برای رقیق‌سازی باید **سدیم کلراید ۰/۹ درصد وزنی/حجمی یا محلول دکستروز ۵ درصد وزنی/حجمی** باشد.

محلول غلیظ زولدرونیک اسید را با محلول های حاوی کلسیم یا سایر محلول های حاوی کاتیون دو ظرفیتی مانند محلول رینگر لاکتات مخلوط نکنید.

در صورت نیاز به حجم کمتر زولدرونیک اسید، ابتدا حجم مناسب محلول را همانطور که در زیر نشان داده شده است، خارج کرده و سپس آن را با ۱۰۰ میلی لیتر محلول انفوزیون رقیق کنید.

حجم مناسب محلول غلیظ را به شرح زیر خارج کنید:
- ۴/۴ میلی‌لیتر برای دوز ۳/۵ میلی‌گرم
- ۴/۱ میلی‌لیتر برای دوز ۳/۳ میلی‌گرم
- ۳/۸ میلی‌لیتر برای دوز ۳/۰ میلی‌گرم

هر ویال فقط برای یک بار مصرف است. باقیمانده محلول استفاده نشده باید دور ریخته شود. فقط باید از محلول شفاف بدون ذره خارجی و تغییر رنگ استفاده کرد.

در حین تهیه انفوزیون باید از تکنیک های آسپتیک پیروی شود.

جهت جلوگیری از آلودگی های میکروبی، محلول رقیق شده برای تزریق باید بلافاصله استفاده شود. در صورت عدم استفاده فوری، زمان و شرایط نگهداری در حین استفاده و قبل از استفاده به عهده مصرف کننده است و معمولاً نباید بیش از ۲۴ ساعت در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی گراد نگه داری شود. محلول سرد شده باید قبل از تجویز، در دمای اتاق متعادل شود.

محلول حاوی زولدرونیک اسید به صورت یک انفوزیون داخل وریدی ۱۵ دقیقه ای در یک خط انفوزیون جداگانه داده می‌شود. وضعیت هیدراتاسیون بیماران باید قبل و بعد از تجویز زولدرونیک اسید ارزیابی شود تا اطمینان حاصل شود که به اندازه کافی هیدراته شده اند.

از آنجایی که هیچ اطلاعاتی در مورد سازگاری زولدرونیک اسید با سایر مواد تزریقی داخل وریدی در دسترس نیست، زولدرونیک اسید نباید با سایر داروها/مواد مخلوط شود و همیشه باید از طریق یک خط انفوزیون جداگانه تجویز شود.

شرکت سبحان انکولوژی رشت - ایران
تلفن دفتر مرکزی: ۰۲۱-۸۳۸۷۹۰۰۰
مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۸۳۸۷۸
E-mail:SPC@sobhanoncology.com

ZOS-0000-1-F-00

Zoledronic acid

Sobhan Oncology

Concentrate for Solution for Infusion 4mg/5mL

Read this entire leaflet carefully before you start taking this medicine.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have further question, ask your doctor or your pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.

What is in this leaflet?

1. What Zoledronic acid is and what it is used for

Zoledronic acid belongs to a group of substances called bisphosphonates. Zoledronic acid works by attaching itself to the bone and slowing down the rate of bone change.

Zoledronic acid is used for:
- Prevention of skeletal related events in advanced malignancies involving bone
- Tumor-induced hypercalcemia
- Paget's disease of bone
- Osteoporosis (including corticosteroid-induced osteoporosis) in men and postmenopausal women

2. What you need to know before you are given Zoledronic acid

Follow carefully all instructions given to you by your doctor. Your doctor will carry out blood tests before you start treatment with Zoledronic acid and will check your response to treatment at regular intervals.

You should not be given Zoledronic acid:
- if you are breast-feeding.
- if you are allergic to zoledronic acid, another bisphosphonate, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor before you are given Zoledronic acid:
- if you have or have had a kidney problem.
- if you have or have had pain, swelling or numbness of the jaw, a feeling of heaviness in the jaw or loosening of a tooth. Your doctor may recommend a dental examination before you start treatment with Zoledronic acid.
- if you are having dental treatment or are due to undergo dental surgery, tell your dentist that you are being treated with Zoledronic acid and inform your doctor about your dental treatment.

While being treated with Zoledronic acid, you should maintain good oral hygiene (including regular teeth brushing) and receive routine dental check-ups.

Contact your doctor and dentist immediately if you experience any problems with your mouth or teeth such as loose teeth, pain or swelling, or non-healing of sores or discharge, as these could be signs of a condition called osteonecrosis of the jaw.

Patients who are undergoing chemotherapy and/or radiotherapy, who are taking steroids, who are undergoing dental surgery, who do not receive routine dental care, who have gum disease, who are smokers, or who were previously treated with a bisphosphonate (used to treat or prevent bone disorders) may have a higher risk of developing osteonecrosis of the jaw.

Reduced levels of calcium in the blood (hypocalcaemia), sometimes leading to muscle cramps, dry skin, burning sensation, have been reported in patients treated with Zoledronic acid. Irregular heart beat (cardiac arrhythmia), seizures, spasm and twitching (tetany) have been reported as secondary to severe hypocalcaemia. In some instances, the hypocalcaemia may be life-threatening. If any of these apply to you, tell your doctor straight away. If you have pre-existing hypocalcaemia, it must be corrected before initiating the first dose of Zoledronic acid. You will be given adequate calcium and vitamin D supplements. Zoledronic acid should be used with caution in patients with atypical femoral fractures and heart disease. It should also be used with caution in patients who are simultaneously taking drugs that affect kidney function.

Monitoring requirements
- Correct disturbances of calcium metabolism (e.g.vitamin D deficiency, hypocalcaemia) before starting. Monitor serum electrolytes, calcium, phosphate and magnesium.
- Monitor renal function in patients at risk, such as those with pre-existing renal impairment, those of advanced age, those taking concomitant nephrotoxic drugs or diuretics, or those who are dehydrated.

Renal impairment

Avoid in tumor-induced hypercalcemia if serum creatinine above 400 micromole/liter. Avoid in advanced malignancies involving bone if eGFR less than 30 mL/minute/1.73 m^2 (or if serum creatinine greater than 265 micromole/liter). Avoid in Paget's disease, treatment of postmenopausal osteoporosis and osteoporosis in men if eGFR less than 35 mL/minute/1.73 m^2.
- Dose adjustments: In advanced malignancies involving bone, if eGFR 50-60 mL/minute/1.73 m^2 reduce dose to 3.5 mg every 3-4 weeks;
if eGFR 40-50 mL/minute/1.73 m^2 reduce dose to 3.3 mg every 3-4 weeks;
if eGFR 30-40 mL/minute/1.73 m^2 reduce dose to 3 mg every 3-4 weeks;
if renal function deteriorates in patients with bone metastases, withhold dose until serum creatinine returns to within 10% of baseline value.

If using 4 mg/5 mL concentrate for solution for infusion or preparing a reduced dose of 4 mg/100 mL solution for infusion for patients with renal impairment, dilute requisite dose according to product literature.

Children and adolescents

Zoledronic acid is not recommended for use in adolescents and children below the age of 18 years.

Patients aged 65 years and over

Zoledronic acid can be given to people aged 65 years and over. There is no evidence to suggest that any extra precautions are needed.

Other medicines and Zoledronic acid

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. It is especially important that you tell your doctor if you are also taking:
- Aminoglycosides (medicines used to treat severe infections), calcitonin (a type of medicine used to treat post-menopausal osteoporosis and hypercalcemia), loop diuretics (a type of medicine to treat high blood pressure or oedema) or other calcium-lowering medicines, since the combination of these with bisphosphonates may cause the calcium level in the blood to become too low.
- Thalidomide (a medicine used to treat a certain type of blood cancer involving the bone) or any other medicines which may harm your kidneys.
- Aclasta (a medicine that also contains zoledronic acid and is used to treat osteoporosis and other non-cancer diseases of the bone), or any other bisphosphonate, since the combined effects of these medicines taken together with Zoledronic acid are unknown.
- Anti-angiogenic medicines (used to treat cancer), since the combination of these with Zoledronic acid has been associated with an increased risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ).

Pregnancy and breast-feeding

You should not be given Zoledronic acid if you are pregnant.
Tell your doctor if you are or think that you may be pregnant.
You must not be given Zoledronic acid if you are breast-feeding. Ask your doctor for advice before taking any medicine while you are pregnant or breast-feeding.

Driving and using machines

There have been very rare cases of drowsiness and sleepiness with the use of Zoledronic acid. You should therefore be careful when driving, using machinery or performing other tasks that need full attention.

3. How Zoledronic acid is used

Zoledronic acid must only be given by healthcare professionals trained in administering bisphosphonates intravenously, i.e. through a vein.

The usual single dose given is 4 mg.

If you are being treated for the prevention of bone complications due to bone metastases, you will be given one infusion of Zoledronic acid every three to four weeks.

If you are being treated to reduce the amount of calcium in your blood, you will normally only be given one infusion of Zoledronic acid.

For **hypercalcemia of malignancy** a single dose of 4 mg is used, diluted with 100 mL of sodium chloride 0. 9% or glucose 5%. The treatment may be repeated if necessary after at least 7 days, at a dose of 4 mg. Individual doses should not exceed 4 mg, as there is an increased risk of adverse renal effects, including renal failure.

Zoledronic acid is given for the prevention of skeletal events in patients with advanced **bone malignancies** at a dose of 4 mg, diluted as above, every 3 to 4 weeks.

For the treatment of **Paget's disease of bone**, Zoledronic acid is given as a single intravenous infusion of 5 mg. Patients who relapse can be re-treated with Zoledronic acid; an additional intravenous infusion of 5 mg may be given after an interval of at least 1 year from the initial dose.

For the treatment of **postmenopausal osteoporosis, osteoporosis in men**, and **glucocorticoid-induced osteoporosis**, the recommended dose is a single intravenous infusion of Zoledronic acid 5 mg given once a year. In patients with a recent low-trauma hip fracture, it is recommended that Zoledronic acid should be started 2 or more weeks after hip fracture repair.

How Zoledronic acid is given

Your doctor will recommend that you drink enough water before each treatment to help prevent dehydration.

If you have a kidney problem, your doctor will give you a lower dose depending on the severity of your kidney problem.

Zoledronic acid is given as a drip (infusion) into a vein which should take **at least 15 minutes** and should be administered as a single intravenous solution in a separate infusion line.

Patients whose blood calcium levels are not too high will also be prescribed **calcium and vitamin D supplements to be taken each day.**

If you are given more Zoledronic acid than you should be

If you have received doses higher than those recommended, you must be carefully monitored by your doctor. This is because you may develop serum electrolyte abnormalities (e.g. abnormal levels of calcium, phosphorus and magnesium) and/or changes in kidney function, including severe kidney impairment. If your level of calcium falls too low, you may have to be given supplemental calcium by infusion.

4. Possible side effects

Common or very common

Appetite decreased, chills, flushing, alopecia, severe kidney impairment, hypocalcemia

Uncommon

Anaphylactic shock, anxiety, arrhythmias, chest pain, circulatory collapse, cough, drowsiness, dry mouth, dyspnea, hematuria, hyperhidrosis, hypertension, hypotension, leucopenia, muscle spasms, proteinuria, respiratory disorders, sensation abnormal, sleep disorder, stomatitis, syncope, thrombocytopenia, tremor, vision blurred, weight increased, irregular heart rhythm (atrial fibrillation), osteonecrosis (pain in the mouth, teeth and/or jaw, swelling or non-healing sores inside the mouth or jaw, discharge, numbness or a feeling of heaviness in the jaw, or loosening of a tooth)

Rare or very rare

Confusion, Fanconi syndrome acquired, pancytopenia, ear pain, discharge from the ear, and/or ear infection, seizure, numbness, tetany (secondary to hypocalcemia)

Frequency not known

Acute phase reaction

Side-effects, further information

Renal impairment and renal failure have been reported; ensure patient is hydrated before each dose and assess renal function.

Tell your doctor about any of the following side effects as soon as possible:

Very common:
- Low level of phosphate in the blood.

Common:
- Headache and a flu-like syndrome consisting of fever, fatigue, weakness, drowsiness, chills and bone, joint and/or muscle ache. In most cases no specific treatment is required and the symptoms disappear after a short time (couple of hours or days).
- Gastrointestinal reactions such as nausea and vomiting as well as loss of appetite.
- Conjunctivitis.
- Low level of red blood cells (anemia).

Uncommon:
- Hypersensitivity reactions.
- Low blood pressure.
- Chest pain.
- Skin reactions (redness and swelling) at the infusion site, rash, itching.
- High blood pressure, shortness of breath, dizziness, anxiety, sleep disturbances, taste disturbances, trembling, tingling or numbness of the hands or feet, diarrhea, constipation, abdominal pain, dry mouth.
- Low counts of white blood cells and blood platelets.
- Low level of magnesium and potassium in the blood.
- Weight increase.
- Increased sweating.
- Sleepiness.
- Blurred vision, tearing of the eye, eye sensitivity to light.
- Sudden coldness with fainting, limpness or collapse.
- Difficulty in breathing with wheezing or coughing.
- Urticaria.

Rare:
- Slow heart beat.
- Confusion.
- Unusual fracture of the thigh bone particularly in patients on long-term treatment for osteoporosis may occur rarely. Contact your doctor if you experience pain, weakness or discomfort in your thigh, hip or groin as this may be an early indication of a possible fracture of the thigh bone.
- Interstitial lung disease (inflammation of the tissue around the air sacks of the lungs).
- Flu-like symptoms including arthritis and joint swelling.
- Painful redness and/or swelling of the eye.

Very rare:
- Fainting due to low blood pressure.
- Severe bone, joint and/or muscle pain, occasionally incapacitating.

5. How to store Zoledronic acid

- Keep out of the reach and sight of children.
- Store below 30°C and protect from light.
- Do not use Zoledronic acid after the expiry date stated on the pack.
- The diluted Zoledronic acid infusion solution should be used immediately in order to avoid microbial contamination.

6. Contents of the pack and other information

What Zoledronic acid contains
- The active substance is Zoledronic acid.

One vial contains 4 mg zoledronic acid, corresponding to 4.264 mg zoledronic acid monohydrate.
- The other ingredients are mannitol and sodium citrate.

Information for the healthcare professional

How to prepare and administer Zoledronic acid

To prepare an infusion solution containing 4 mg zoledronic acid, further dilute the Zoledronic acid concentrate (5.0 mL) with 100 mL of calcium-free or other divalent cation-free infusion solution. To avoid potential incompatibilities, **the infusion solution used for dilution must be either 0.9% w/v sodium chloride or 5% w/v glucose solution.**

Do not mix Zoledronic acid concentrate with calcium -containing or other divalent cation-containing solutions such as lactated Ringer's solution.

If a lower dose of Zoledronic acid is required, first withdraw the appropriate volume as indicated below and then dilute it further with 100 mL of infusion solution.

Withdraw the appropriate volume of the liquid concentrate, as follows:
- 4.4 mL for 3.5 mg dose
- 4.1 mL for 3.3 mg dose
- 3.8 mL for 3.0 mg dose

For single use only. Any unused solution should be discarded. Only clear solution free from particles and discoloration should be used. Aseptic techniques must be followed during the preparation of the infusion.

From a microbiological point of view, the diluted solution for infusion should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2-8°C. The refrigerated solution should then be equilibrated to room temperature prior to administration.

The solution containing Zoledronic acid is given as a single 15-minute intravenous infusion in a separate infusion line. The hydration status of patients must be assessed prior to and following administration of Zoledronic acid to ensure that they are adequately hydrated.

Since no data are available on the compatibility of Zoledronic acid with other intravenously administered substances, Zoledronic acid must not be mixed with other medications/substances and should always be given through a separate infusion line.

Sobhan Oncology, Rasht-Iran
Tel: +98 21 83879000
Patient Support Center: +98 21 83878
E-mail: SPC@sobhanoncology.com

Sobhan Oncology

09-LF-0000-A902

Sobhan Oncology Co.	
Leaflet	Zoledronic asid solution 4mg
Color	PANTONE 295 U
Size	210 mm x 310 mm Tolerance: 1±mm
Grammage	58-70 g/m^2
File Name	ZOGV-0000-LF-00
date	06.08.03